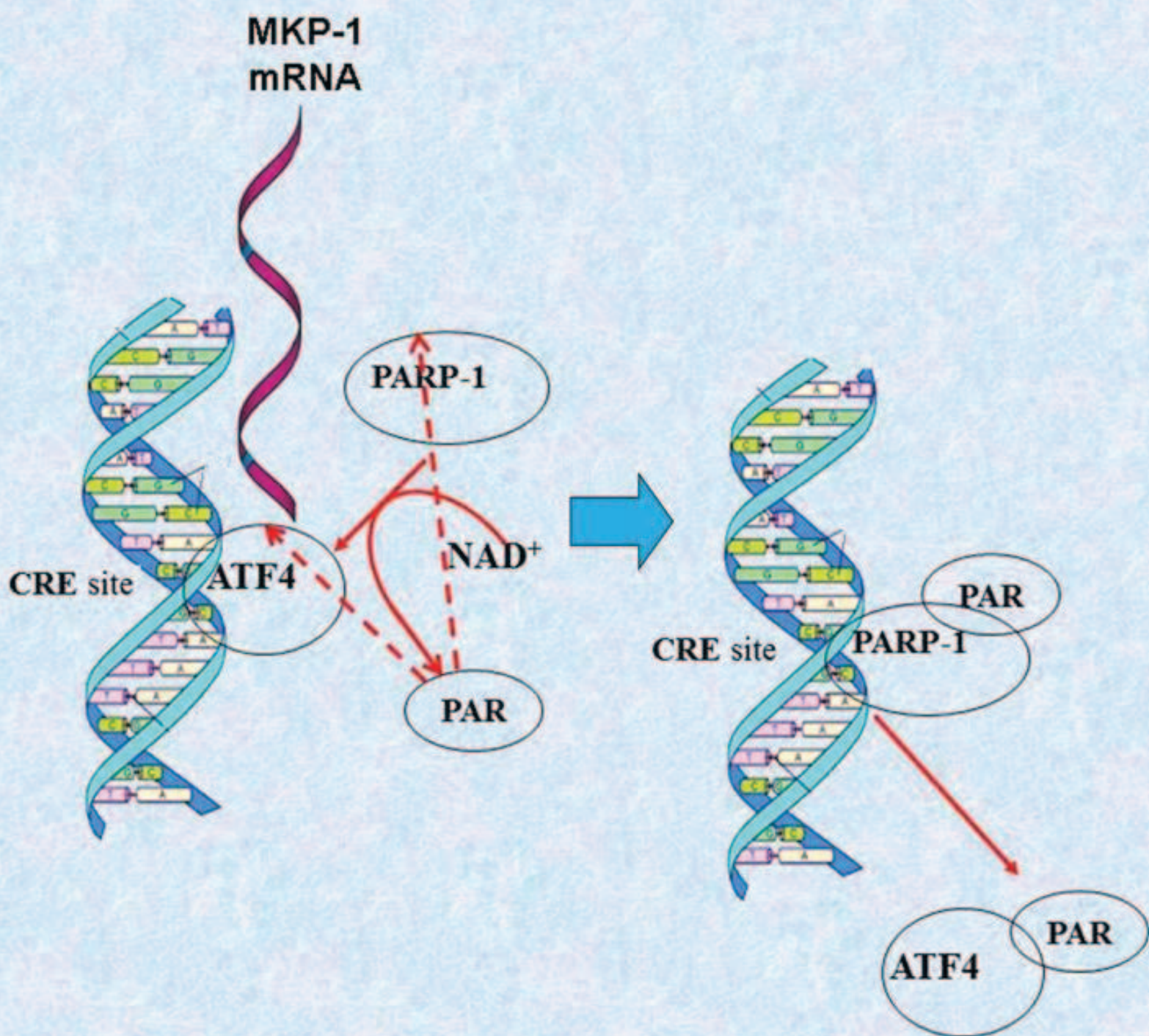


BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

XXXIX. évfolyam 4. szám

2015. december



BIOKÉMIA

A Magyar Biokémiai Egyesület internetes folyóirata

Szerkesztőbizottság:

Bősze Szilvia, Erdődi Ferenc, Ifj. Gallyas Ferenc, Geiszt Miklós,
Kiricsi Mónika (titkár), Maksay Gábor, Nyitray László, Sarkadi Balázs,
Székács András, Szondy Zsuzsa

Főszerkesztő:

Szűcs Mária

szucs.maria@brc.mta.hu

Technikai szerkesztő:

Bérdi Péter

info@remekdesign.hu

XXXIX. ÉVFOLYAM 4. SZÁM

2015. december

TARTALOMJEGYZÉK

Címlapkép: Transzkripciós szabályozás PARiláció útján (Gallyas és Sümegi, lásd 16. oldal)

AKIKRE BÜSZKÉK VAGYUNK

Kitüntetések, díjak	4.
Simonné Sarkadi Livia, IUPAC „Distinguished Women in Chemistry or Chemical Engineering” díjat kapott	5.

HAZAI TUDOMÁNYOS MŰHELYEK

PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet Oxidatív Stressz Mechanizmusai Kutatócsoport	13.
---	-----

REVIEW

Nagy Gergely Nándor, Marton Livia: Újra reflektorfényben a trópusi betegségek	20.
Vértessy G. Beáta: A DNS-hibák javítási útvonalai	26.

TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNY

Gógl Gergő és mtársai: Útban a MAPKAP-kináz aktiváció megértése felé	31.
Penke Botond, Fülöp Livia: Életmód- és táplálkozási-faktorok szerepe az Alzheimer-kór prevenciójában	39.

KONFERENCIA BESZÁMOLÓ

Zeke András: FEBS3+ konferencia, Portorož	53.
---	-----

KONFERENCIA HIRDETÉSEK

Az MBKE 2016. évi vándorgyűlése, Szeged	64.
FEBS konferencia, 2016	65.

FELHIVÁSOK

A 2015. évi kiemelkedő cikkek listájának beküldése	66.
Alapítvány a Tudományos Szemészetért pályázat	67.

EGYESÜLETI HIREK

MBKE FÓRUM	69.
------------------	-----

TUDOMÁNY ÉS HOBBI

Wollemann Mária: Miért szeretem a madarakat?	70.
--	-----



Kellemes karácsonyi ünnepeket és békés, boldog, tudományban gazdag új évet kívánunk!

Kiadja a Magyar Biokémiai Egyesület
4012 Debrecen, Pf. 6, <http://www.mbkegy.hu>
Felelős kiadó Dr. Fésűs László | Az engedély száma III/SZI/397/1977
HU ISSN 2060 8152 (Online) | HU ISSN 0133-8455 (Nyomtatott)

ÉLETMÓD- ÉS TÁPLÁLKOZÁSI-FAKTOROK SZEREPE AZ ALZHEIMER-KÓR PREVENCIÓJÁBAN¹

Penke Botond, Fülöp Livia
SZTE Orvosi Vegytani Intézet, Szeged

Bevezetés

Hogyan határozhatjuk meg az Alzheimer-kórt (AK), amelynek a nevét az utolsó 30 évben több mint 100.000 cikkben említik? Mint önálló betegséget vagy inkább, mint egy kórosan felgyorsult, de egyébként normális öregedési folyamatot? Mai fogalmaink szerint az AK egyetlen betegségként való kezelése illúzió: az AK egy súlyos demenciával járó nagy betegségecsoport összefoglaló neve. A betegség első leírójáról, Alois Alzheimer német orvostól kapta a nevét [1], akinek egyik betege (August D.) súlyos demenciában szenvedett. A halála után elvégzett patológiai-szövettani vizsgálatok kimutatták, hogy az agyban a sejtek között kongóvörössel könnyen festődő amiloid lerakódások (plakkok), valamint az idegsejtekben ún. neurofibrilláris kötegek halmozódnak fel. Mindkét lerakódás fő komponensei fehérjék (β -amiloid, ill. hiperfoszfolizett tau, pTau). A betegség harmadik jellegzetessége a nagyfokú idegsejt pusztulás: a neuronoknak akár 30%-a is elhal a betegség előrehaladásával. Kezdetben a kolinerg rendszer sérül.

Az Alzheimer-kór 100 évvel ezelőtt az alacsony átlagéletkor miatt ritka betegségnek számított. A 65 év alatti, rendszerint 40-50. életév környékén kezdődő formát „korai AK-nak” hívjuk, ez a betegek kb. 1%-át jelenti. (Alzheimer első betege 51 éves volt, őt ma a „korai AK” csoportba sorolnánk.)

A betegségnek ugyan számos altípusa van [2], de valamennyire jellemző a kóros fehérjeképződéssel járó idegsejt elhalás (neurodegeneráció). Az AK ún. fehérjekonformációs betegség: a sejteket alkotó százezernyi fehérje közül néhány a természetes, natív szerkezetét megváltoztatja és toxikus szerkezetté alakul át. Számos más neurodegenerációs betegség jár kóros fehérjeképződéssel, ezek közül a Parkinson- és a Huntington-kór mellett a frontotemporális demencia (FTD), az amiotrófikus laterális szklerózis (ALS) és a prion-betegségek a legismertebbek.

A korán, a 40-50. életév környékén jelentkező AK genetikusan determinált, autoszomális domináns (APP, PS1, PS2 mutációk), családi öröklődésű betegség. A 65. életév fölött jelentkező ún. sporadikus vagy időskori AK (a betegek

¹ **A cikk a TÁMOP – 4.2.6-15/1 – 2015 – 0002 projekt beszámoló anyaga.**

99%-a) multifaktoros, klinikailag heterogén betegség. Talán nem is korrekt az „Alzheimer-kór” kifejezést használni egy multifaktoros betegségcsoportra, de a szakirodalomban már ez gyökerezett meg. A közös elnevezést az AK alcsoportok közös patológiája indokolja: mindegyikre jellemző a β -amiloid ($A\beta$) peptid akkumulációja az agyban.

A kilencvenes években egyszerűnek tűnt az AK elleni gyógyszerek tervezése. Az AK-t egységes betegségnek tekintették és kialakulását főleg az $A\beta$ toxikus hatásával magyarázták. Az eredeti amiloid-hipotézis [3] szerint az $A\beta$ (sok más fragmenssel együtt) egy membrán fehérjéből (amiloid prekursor protein, APP) keletkezik két enzim (a β - és γ -szekretáz) hatására. Ha túl sok $A\beta$ szintetizálódik, egy kritikus koncentráció fölött toxikus $A\beta$ -aggregátumok keletkeznek. Ezek a sejtek között kicsapódva amiloid plakkokat képeznek, ezek jelzik a betegség előrehaladását. A hipotézis szerint az idegsejteket az extracelluláris $A\beta$ szignalizációs hatásai teszik tönkre, Ca^{2+} áramlik be a sejtekbe, felborul a fehérjék foszforilációs egyensúlya, az idegsejteken belül is toxikus fehérjék (pl. pTau) csapódnak ki. A betegség először azokat az idegsejteket éri el, amelyek ingerület átvivője az acetilkolin. A megelőzés és gyógyítás lehetőségei: pótolni kell a hiányzó acetilkolint, korlátozni a Ca^{2+} influxot, megszüntetni az amiloid plakkokat, megelőzni az $A\beta$ és pTau keletkezését vagy közömbösíteni őket. Az 1995-től kezdődő AK-gyógyszerkutatásokat ezek a célok uralták.

A kolinészteráz-gátló gyógyszerek (donepezil, rivastigmin) és az idegsejtek Ca^{2+} -szintjét moduláló memantine® viszont csak rövid ideig hoznak javulást. A kutatások és klinikai vizsgálatok így nem igazolták az amiloid hipotézis minden részletét. Nem lehet tagadni, hogy az AK előrehaladásával mindenképpen megjelenik az $A\beta$ akkumuláció, de nem igazolódott, hogy minden altípusban ez indítja a betegséget. Felismerték viszont, hogy az $A\beta$ peptid valószínűleg az adaptív védekező mechanizmus része [4]. Kiderült, hogy elsősorban nem a már kicsapódott amiloid plakkok toxikusak, hanem a mozgékony $A\beta$ -oligomerek [5]. A családi öröklődésű AK-ban valóban $A\beta$ túltermelés van, de az időskori betegséget inkább az $A\beta$ bioszintézis és lebontás, eltávolítás (clearance) egyensúlyának zavara jellemzi. Emiatt sikertelennek bizonyultak az $A\beta$ -bioszintézist gátló β - és γ -szekretáz inhibitorokkal végzett kísérletek, amelyek számos mellékhatást eredményeztek. A monoklonális antitestekkel [6, 7] végzett passzív immunterápia sem volt sikeres: csökkent ugyan a plakkok száma, de a neurodegeneráció nem állt meg [8]. Hasonlóan sikertelenek voltak a pTau közömbösítését, eltávolítását célzó kísérletek is [9]. A kutatások visszatértek a kiindulópontra, a betegség

kialakulásának megértésére. Szent-Györgyi Albert szavaival: „*Amit meg akarunk gyógyítani, azt előbb meg kell értenünk... s ha már értjük, akkor gyógyítani is tudjuk a betegséget.*” Kimondhatjuk, hogy napjainkban az alap kutatások felvázoltak olyan irányokat, amerre érdemes elindulni a gyógyszerkutatóknak és esély adódik az AK prevenciójára és kezelésére. Igazán nagy siker egyelőre nem az AK terápiától, hanem a prevenciótól várható.

Hipotézisek az AK kialakulására, patomechanizmusára

A betegség multifaktoros jellege miatt számos AK-hipotézist közöltek a szakirodalomban, ezek körül csak a legfontosabbakat soroljuk fel:

- 1) A kolinerg hipotézis – az AK kiváltója az acetilkolin bioszintézis csökkenése, majd neurotransmitter hiány, a kolinerg neuronok pusztulása az agyban [10].
- 2) Az amiloid-kaszád hipotézist [3] a *Bevezetőben* részleteztük.
- 3) A tau-hipotézis szerint a neuronális diszfunkció, majd sejtpusztulás úgy indul el, hogy a sejtek mikrotubuláris rendszerének fontos alkotórésze, a tau fehérje hiperfoszforileződik, a mikrotubusok széthullanak és megszűnik az axonális transzport [11].
- 4) Az agyi keringés zavara, az agy vérellátásának csökkenése, a krónikus agyi hipoperfúzió, az O₂ és táplálékhiány váltja ki a neurodegenerációt [12].
- 5) A „mikron-stroke” hipotézis szerint az agyi kapillárisok folyamatos trombotikus elzáródása az AK kezdete [13].
- 6) Glutamát excitotoxicitás és Ca²⁺-influx hipotézis: a glutamát receptorok (pl. NMDA) túlaktiválása, a Ca²⁺-beáramlása a neuronokba olyan szignalizációs zavart okoz, ami felborítja az idegsejt homeosztatikus mechanizmusait [14].
- 7) Az öregedés spontán hozza magával az agyi homeosztázis lassú felborulását, de ez kezdeti szakaszában megállítható [15].
- 8) Neuroinflammáció hipotézise: az agyban akkumulálódó Aβ aktiválja az asztrocitákat és a mikroglia, ez váltja ki a neurodegeneratív folyamatokat a TNF citokinen keresztül [16, 17].
- 9) Mitokondrium (Mt) kaszkád hipotézis: az AK legelső lépése az Mt-DNS mutációja, ez vezet az elektron-transzport lánc működési zavaraihoz, ATP-hiányhoz, reaktív oxigén szabadgyökök, ROS képződéshez és egy búvös kör kialakulásához. Az ATP-hiány az ABC-transzporterekhez kötődő Aβ-clearance-et is csökkenti [18, 19].
- 10) Néhány nehézfémion (Zn, Cu, Fe) akkumulációs és disztribúciós-redisztribúciós zavara vezet az Aβ-akkumulációhoz és a toxikus Aβ-konformáció kialakulásához [20].

11) A neuroinflammáció szerepének ellentmond az a hipotézis, amely szerint nem a mikroglia túlaktiválása, hanem éppen fordítva, a gliasejtek alacsony aktivitása okozza a betegséget. Az aktivált mikroglia fagocitálja az agyban képződő A β -t és ezzel megakadályozza a neurodegenerációt [21, 22].

12) Az A β -clearance fontos elemei a vér-agy-gát (BBB) ABC-transzporterei, a glimfatikus rendszer és a perivaszkuláris keringés az agyban. Krónikus stressz, álmatlanság esetén ezek hatékonysága csökken [23, 24].

13) Az endoplazmás retikulum (ER) stressz esetén a chaperonok kivételével leáll a riboszomális fehérjeszintézis (unfolded protein response, UPR). Felhalmozódnak a hibás konformációjú fehérjék (pl. az A β), zavart szenved az ER-Mt Ca-ciklus, felborul a sejt Ca-homeosztázisa. Az UPR krónikussá válva beindítja a programozott sejthalált [25, 26].

14) Kalpain-hidroxinonenal-Hsp 70.1-katepszin kaskád hipotézis: az oxidációs-stressz 4-hidroxinonenal-képződést okoz, ez reagál a Hsp 70.1-nel, amely lizoszóma felbomláshoz és a katepszinek kiszabadulásához vezet [27].

A felsorolt hipotézisek (kevés kivétellel) nem mondanak ellent egymásnak. Inkább az az általános kép alakul ki, hogy az AK patomechanizmusának számos kiindulópontja van, amelyek egy közös pontban találkoznak: a patomechanizmus fontos lépése a hibás konformációjú, aggregálódó, toxikus fehérjeszerkezetek kialakulása [28]. Ha ezeket a clearance-rendszerek nem távolítják el a neuronokból, illetve az agyból, akkor ezek kölcsönhatásba lépnek a sejtorganellumokkal (mitokondriumok, ER, lizoszómák) és neuronális diszfunkció, majd neurodegeneráció következik be.

Proteomikai és genomikai (GWAS) vizsgálatok

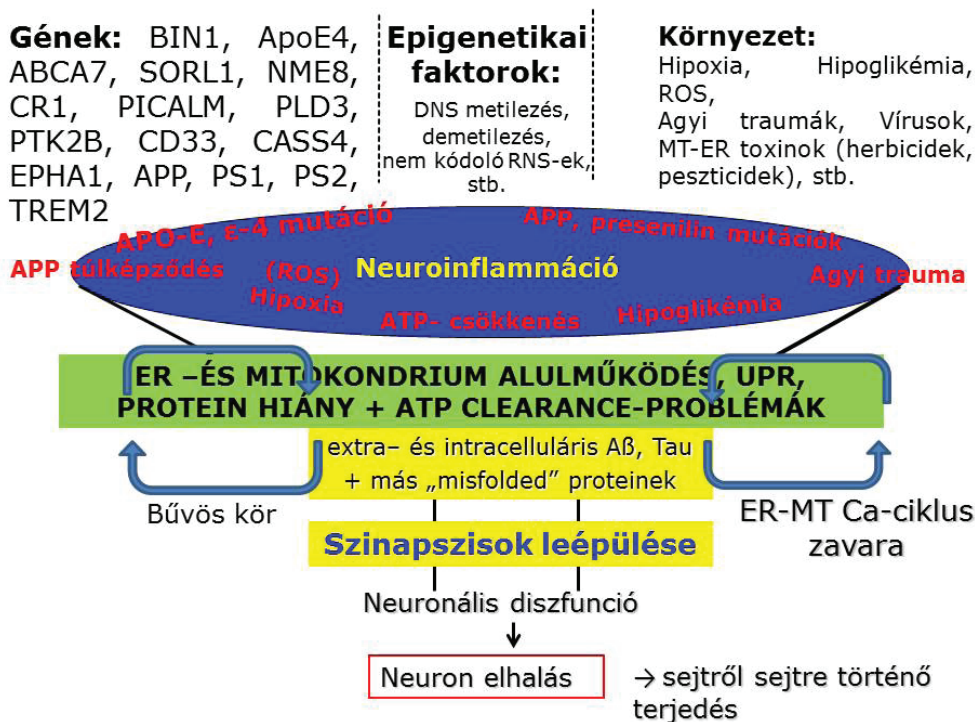
A proteom változások [29] és a humán genom vizsgálatok (Genome Wide Association Studies, GWAS) [30] eredményei alapján az időskori AK-t sejt szinten három fő változás jellemez:

- 1) endocitózis változások,
- 2) lipid metabolizmus változások,
- 3) immunválasz.

Ha részletesebben elemezzük ehhez a három úthoz tartozó sokféle genom variációt, a következő funkciók érintettek az AK-ban [30, 31]:

- Amiloid-út (APP-endocitózis, processing, A β -bioszintézis): 7 gén
- Endocitózis, szinaptikus funkciók: 11 gén
- Hippokampális szinapszis-funkciók: 2 gén
- Immunrendszer / neuroinflammáció: 13 gén
- Mikroglia és mieloid sejt-funkció: 1 gén
- Tau-patológia: 3 gén
- Axonális transzport, citoskeleton funkciók: 3 gén
- Lipid transzport és metabolizmus: 4 gén.

A proteom- és a genom-változások, variációk figyelembe vételével a β -amiloid képződése és eltávolítása az AK központi eseménye. Az időskori sporadikus AK ugyan mind megjelenésében, mind progressziójában heterogén betegség, de a sokféle kiváltó faktor (A β túltermelés, agyi keringés romlása, O $_2$ és táplálékhiány, neuroinflammáció, Mt-DNS mutációk és csökkent energiatermelés, ER-stressz és Ca $^{2+}$ -egyensúlyzavar) egy pontban találkozik. Ez az intracelluláris A β akkumuláció [32], ennek következménye pedig a neuron homeosztázisának felborulása. Ezeket az egymástól sokszor független faktorokat foglalja össze az 1. ábra.



1. ábra. A gének, az öregedés, az életmód és a környezeti faktorok kölcsönhatásai AK-ban.

Longitudinális megfigyelések, kísérletek az AK pontos leírására, megértésére

Az életmóddal, az öregedéssel és az AK előrehaladásával számos vizsgálat foglalkozott, csak a legfontosabbakat említjük meg:

- 1) Rotterdam-study 1995-96: az életmód és a diéta szerepe
- 2) Midlife AD risk factor study 1972-1998 (M. Kivipelto, 2001) [33]
- 3) Notre-Dame Nun-study 1991-2002 (D. Snowdon, Kentucky, USA-678 résztvevő) [34]
- 4) Rush Memory and Aging Project (C. Benett, Chicago, USA – 739 résztvevő)
- 5) Canadian Study of Health and Aging [35]
- 6) LipidDiDiet FP-7 EU-projekt, 2008-2015.

Ezeknek a tanulmányoknak alapján a következő általános kép alakult ki az időskori AK-ról:

- Az AK megjelenése szignifikáns korrelációt mutat más patológiás állapotokkal (diabétesz, metabolikus szindróma, kardiovaszkuláris betegségek, vaszkuláris demencia)
- A megelőzés fontos faktorai az életmód változtatás, beavatkozás az életstílusba [36, 37]:
 - mediterrán típusú, kalória restriktív diéta
 - mozgás, fizikai aktivitás (> 20 klinikai tanulmány)
 - alvászavarok megszüntetése (7 futó klinikai tanulmány)
 - az A β -clearance növelése az agyból (BBB efflux, a glimfatikus és perivaszkuláris keringés aktiválása)
 - agyi sérülések elkerülése vagy csökkentése
 - védekezés a kardiovaszkuláris betegségek ellen; a vérnyomás normalizálása, az agyi keringés épségének fenntartása.

Az AK rizikófaktorai

1. Nem módosítható rizikófaktorok: az öregedés, a családi előfordulás és a genetikai háttér

Az öregedés során az agyi homeosztázis is zavart szenved. Az öregedés a sejtjeink makromolekuláiban (fehérjék, nukleinsavak, lipidek) felhalmozódó kémiai változások eredménye. Az öregedés nem ok, hanem következmény – a rendszerben egyre növekvő valószínűséggel fordulnak elő rendellenességek. Az öregedés során megváltozik számos gén expressziója (pl. az apoptózissal, protein homeosztázissal, gyulladásos folyamatokkal kapcsolatos gének). Csökken a genom stabilitása, epigenetikai változások történnek. Túlexpresszálnak

a DNS-károsodást javító és az oxidatív stressz-válasszal kapcsolatos gének. Akkumulálódnak a mitokondriális DNS-mutációk, ez összesen 84 gént érint, közöttük az életfontosságú energia-generáló géneket. Csökken a mitokondriumok aktivitása, az ATP termelés, több ROS képződik, ez tovább károsítja a mitokondriumokat és bővös kör alakul ki. Ezeknek a változásoknak a sebessége teljesen egyéni: szerencsés genetikai háttérrel az öregedési folyamatok is lassúak. A családi öröklődésű AK ismert genetikai háttere mellett fontos felfedezés volt, hogy a lipid szállításban szerepet játszó apolipoprotein (ApoE) egyik formája (ApoEε4) sokszorosára növeli az időskori AK kockázatát [35, 37]. Ha mindkét lokuszon az ApoEε4 mutáció van jelen, akkor sem szükségszerű az AK bekövetkezése, ehhez más gének aktivitása is szükséges.

2. Részben befolyásolható rizikófaktorok

2.1. Kardioprotekció, az agyi keringés védelme

Az öregedés egyik következménye az agyi vérrellátás krónikus alulműködése, a krónikus cerebrális hipoperfúzió. A vérrellátás csökkenése magával hozza nemcsak az agy oxigén- és tápanyag-ellátásának csökkenését, hanem a BBB sejtjeinek sérülését is. A BBB alulműködése oxidatív stresszt és elhúzódó alacsony szintű gyulladást (chronic low-grade inflammation) [38] okoz, ugyanígy zavar támad a lokális véráramlást reguláló NO-termelésben is. Nő a BBB permeabilitása, csökken az agyban képződő toxikus anyagok (pl. β-amiloid) eltávolításának sebessége, mert az endotél sejtek mitokondriumai is alulműködnek, kevesebb ATP-t termelnek, tehát csökken az efflux-pumpák aktivitása. Bővös kör alakul ki, folyamatosan csökken az agyi vérrellátás szintje és megkezdődik a neurodegeneráció. Az Aβ növekvő agyi szintje károsítja a hajszálerek falát alkotó endotél sejteket, ez tovább növeli a BBB működés zavarát.

2.2. Táplálkozási faktorok

A mediterrán típusú étkezés előnyös oldala az olívaolaj fogyasztása, az olaj ugyanis gyulladás gátló vegyületet tartalmaz. Másik előnyös vonása a tengeri halak fogyasztása, ezek különösen gazdagok többszörösen telítetlen, hosszúlánccú ω-zsírsavakban. Ilyenek az eikosa-pentaénsav (EPA) és a dokoza-hexaénsav (DHA). Kísérleteink szerint a DHA megvédi az agyi kapillárisok falát alkotó endotél sejteket az Aβ toxikus hatásától [39], de ugyanúgy védi a DHA a neuronokat is.

Számos placebo kontrollált klinikai vizsgálatban próbálták meg igazolni az antioxidáns hatású vitaminok aktív szerepét AK prevencióban, de ezek a vizsgálatok nem adtak egyértelmű eredményt. Ennek ellenére általánosan

elfogadott, hogy az aszkorbinsav védi az idegsejt membránok többszörösen telítetlen zsírsavait az oxidációtól. A C-vitamin speciális transzporterrel (SVTC2: Na-dependens aszkorbát transzporter) jut át a vér-agy-gáton, koncentrációja az agyban éppen olyan magas, mint a szem csarnokvízben vagy a mellékvese velőállományában. Többféle táplálék kiegészítőt forgalmaznak viszonylag magas C- és E-vitamin, EPA és DHA tartalommal AK prevencióra (pl. Souvenaid).

Az Indiából származó fűszert, a kurkumát (a *Curcuma longa* szárított rizómájának őrleménye) számos betegség prevenciójában próbálják alkalmazni. AK prevenció céljából nagyszámú (30 fölötti) klinikai vizsgálatot végeztek a kurkumával, illetve egyik hatóanyagával, az antioxidáns kurkuminnal, de ezek között kevés a jól dokumentált, sikeres vizsgálat [40]. A kurkuma számos vegyületet tartalmaz, a kurkuminon kívül a ketocsoportot tartalmazó turmeronokat is és mindegyik aktív vegyülete nagyon hidrofób jellegű. A kurkuma extraktumok kétségtelenül neuroprotektív hatásúak, de alkalmazásukat nagyon korlátozza az aktív vegyületek rossz biológiai hozzáférhetősége (rossz vízdékonyság, rossz felszívódás, gyors kiürülés a szervezetből).

Nagy reményeket fűztek az antioxidáns és gyulladás gátló hatású rezveratrol alkalmazására is AK-prevenció céljából. A rezveratrolt egyaránt tartalmazza a vörösbor és a csokoládé. Ennek a vegyületnek a felszívódása is problémás, formulálása nem megoldott, effektív dózisa magas (~ 20mg/kg) (ez napi 100 liter vörösbor vagy kb. 60-80 kg csokoládé fogyasztásával lenne elérhető). Klinikai kísérletek folynak napi 1,5 g rezveratrol kapszulás bevitelére AK prevenció céljából.

2.3. Fizikai aktivitás

A legutóbbi 10 év kutatásai a fizikai aktivitás hiányát jelölik, meg mint a demencia, a kognitív hanyatlás legfontosabb faktorát. Egy egymással összefüggő csoportot lehet összeállítani azokból a betegségekből, melyeknek fontos rizikófaktor a fizikai inaktivitás („the disease of physical inactivity” [41]). A mozgás hiánya szisztémás, alacsony szintű gyulladást okoz, ez inzulin rezisztenciát, neurodegenerációt és ateroszklerózist válthat ki. Az életmód, öregedés és AK összefüggéseivel foglalkozó valamennyi tanulmány egyaránt azt igazolta, hogy a fizikai aktivitás fontos szerepet játszik az AK prevencióban. Az utóbbi 10 évben sikerült megtalálni azokat a faktorokat, amelyeket az izommozgás aktivál és sejtvédő, anti-apoptikus hatásúak.

A mitokondriumok a genomjaikban kódolt peptidek révén az anyagcsere aktív szabályozói. Egyik ilyen faktor a humanin. A mitokondriumban termelődő humanin 21, a citoszol forma 24 aminosavból áll. Nagyszámú vizsgálat igazolja a humanin neuroprotektív és citoprotektív hatását [42, 43]. A humanin és analógjai a Huntington-kór, a prion betegségek és a stroke állatmodelljein is neuroprotektív hatásúak, ezen túl jótékony hatást mutattak az ateroszklerózis, miokardiális ischémia és reperfüzió kezelésében is [44]. A humanin kölcsönhatásba lép a Bcl-2 család fehérjéivel és ezek modulálásával fejti ki citoprotektív, anti-apoptotikus hatását [45].

A humaninon kívül más mitokondriális eredetű peptidek is hatnak az anyagcserére, csökkentik az inzulin rezisztenciát, mérsékelik az elhízást és elősegítik az anyagcsere egyensúly beállítását [46]. Ilyen a 16 aminosavból álló MOTS-c nevű mitokondriális peptid [46], amelyet egér kísérletekben alkalmaztak és megakadályozta az obezitást.

A fizikai aktivitás, az izommozgás hormontermeléssel jár. Mai felfogásunk szerint az izom endokrin szerv, amelyben módosult adipociták termelik a hormonokat (miokinek, miosztatin, irizin) [47]. Az izommozgás aktiválja az irizin termelést, megemeli a zsírszövet anyagcsere szintjét és javítja a glükóz homeosztázist. Felmerült az irizin hormon terápiás alkalmazásának lehetősége metabolikus szindrómában és neurodegeneratív betegségekben. Az irizin ugyanis növeli a BDNF termelődést és növeli a telomerek hosszát [48], így talán az AK prevencióban is alkalmazást nyerhet. A testgyakorlás pozitív hatásait részben egy enzim, az extracelluláris szuperoxid-dizmutáz (exSOD) közvetíti [49].

2.4. Egyéb életmód faktorok

Az agyi sérülések elkerülése azért fontos, mert a neurodegenerációs folyamatok általában fokális eredetűek: egy adott fókuszból indulnak és terjednek át az anatómiailag összefüggő területekre. A vérnyomás normalizálása mind a magas, mind az alacsony vérnyomásra igaz, a kezeletlen vérnyomás-problémák az AK rizikófaktorai. A szellemi aktivitás megtartása jó korrelációban van az agyi keringéssel és ennek jó állapotban tartása az AK prevenciójának talán legfontosabb eleme.

Összefoglalva a lehetőségeket: életmódunkkal és táplálkozásunk helyes megválasztásával befolyásolni tudjuk az agyi leépülési és neurodegeneratív folyamatokat.

Irodalomjegyzék

- [1] Alzheimer, A. (1907) Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Zschr Psychiatr Psych gerichtl Med*, **64**: 146-148.
- [2] Lam, B., Masellis, M., Freedman, M., Stuss, D.T., Black, S.E. (2013) Clinical, imaging, and pathological heterogeneity of the Alzheimer's disease syndrome. *Alzheimers Research & Therapy*, **5**.
- [3] Hardy, J., Allsop, D. (1991) Amyloid Deposition as the Central Event in the Etiology of Alzheimers-Disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, **12**: 383-388.
- [4] Castello, M.A., Soriano, S. (2014) On the origin of Alzheimer's disease. Trials and tribulations of the amyloid hypothesis. *Ageing Res Rev*, **13**: 10-12.
- [5] Walsh, D.M., Klyubin, I., Fadeeva, J.V., Cullen, W.K., Anwyl, R., Wolfe, M.S., Rowan, M.J., Selkoe, D.J. (2002) Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potentially inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature*, **416**: 535-539.
- [6] Bard, F., Barbour, R., Cannon, C., Carretto, R., Fox, M., Games, D., Guido, T., Hoenow, K., Hu, K., Johnson-Wood, K., Khan, K., Kholodenko, D., Lee, C., Lee, M., Motter, R., Nguyen, M., Reed, A., Schenk, D., Tang, P., Vasquez, N., Seubert, P., Yednock, T. (2003) Epitope and isotype specificities of antibodies to beta-amyloid peptide for protection against Alzheimer's disease-like neuropathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**: 2023-2028.
- [7] Hock, C., Konietzko, U., Streffer, J.R., Tracy, J., Signorell, A., Muller-Tillmanns, B., Lemke, U., Henke, K., Moritz, E., Garcia, E., Wollmer, M.A., Umbricht, D., de Quervain, D.J.F., Hofmann, M., Maddalena, A., Papassotiropoulos, A., Nitsch, R.M. (2003) Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron*, **38**: 547-554.
- [8] Mullane, K., Williams, M. (2013) Alzheimer's therapeutics: Continued clinical failures question the validity of the amyloid hypothesis-but what lies beyond? *Biochemical Pharmacology*, **85**: 289-305.
- [9] Yanamandra, K., Kfoury, N., Jiang, H., Mahan, T.E., Ma, S.M., Maloney, S.E., Wozniak, D.F., Diamond, M.I., Holtzman, D.M. (2013) Anti-Tau Antibodies that Block Tau Aggregate Seeding In Vitro Markedly Decrease Pathology and Improve Cognition In Vivo (vol 80, pg 402, 2013). *Neuron*, **80**: Cp4-Cp4.
- [10] Francis, P.T., Palmer, A.M., Snape, M., Wilcock, G.K. (1999) The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress - Reply. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, **67**: 558-558.
- [11] Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y.C., Quinlan, M., Wisniewski, H.M., Binder, L.I. (1986) Abnormal Phosphorylation of the Microtubule-Associated Protein-Tau (Tau) in Alzheimer Cytoskeletal Pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **83**: 4913-4917.
- [12] Di Marco, L.Y., Venneri, A., Farkas, E., Evans, P.C., Marzo, A., Frangi, A.F. (2015) Vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease - A review of endothelium-mediated mechanisms and ensuing vicious circles. *Neurobiol Dis*, **82**: 593-606.
- [13] Orehek, A.J. (2012) The Micron Stroke Hypothesis of Alzheimer's Disease and Dementia. *Medical Hypotheses*, **78**: 562-570.

- [14] Revett, T.J., Baker, G.B., Jhamandas, J., Kar, S. (2013) Glutamate system, amyloid beta peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, **38**: 6-23.
- [15] Ferrer, I. (2012) Defining Alzheimer as a common age-related neurodegenerative process not inevitably leading to dementia. *Progress in Neurobiology*, **97**: 38-51.
- [16] Heppner, F.L., Ransohoff, R.M., Becher, B. (2015) Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, **16**: 358-372.
- [17] Clark, I., Atwood, C., Bowen, R., Paz-Filho, G., Vissel, B. (2012) Tumor Necrosis Factor-Induced Cerebral Insulin Resistance in Alzheimer's Disease Links Numerous Treatment Rationales. *Pharmacological Reviews*, **64**: 1004-1026.
- [18] Swerdlow, R.H. (2011) Brain aging, Alzheimer's disease, and mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*, **1812**: 1630-1639.
- [19] Swerdlow, R.H., Burns, J.M., Khan, S.M. (2014) The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: Progress and perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*, **1842**: 1219-1231.
- [20] Adlard, P.A., Bush, A.I. (2012) Metal chaperones: a holistic approach to the treatment of Alzheimer's disease. *Front Psychiatry*, **3**: 15.
- [21] Ramanan, V.K., Risacher, S.L., Nho, K., Kim, S., Shen, L., McDonald, B.C., Yoder, K.K., Hutchins, G.D., West, J.D., Tallman, E.F., Gao, S.J., Foroud, T.M., Farlow, M.R., De Jager, P.L., Bennett, D.A., Aisen, P.S., Petersen, R.C., Jack, C.R., Toga, A.W., Green, R.C., Jagust, W.J., Weiner, M.W., Saykin, A.J., Initia, A.D.N. (2015) GWAS of longitudinal amyloid accumulation on F-18-florbetapir PET in Alzheimer's disease implicates microglial activation gene IL1RAP. *Brain*, **138**: 3076-3088.
- [22] Condello, C., Yuan, P., Schain, A., Grutzendler, J. (2015) Microglia constitute a barrier that prevents neurotoxic protofibrillar A beta 42 hotspots around plaques. *Nature Communications*, **6**.
- [23] Tarasoff-Conway, J.M., Carare, R.O., Osorio, R.S., Glodzik, L., Butler, T., Fieremans, E., Axel, L., Rusinek, H., Nicholson, C., Zlokovic, B.V., Frangione, B., Blennow, K., Menard, J., Zetterberg, H., Wisniewski, T., de Leon, M.J. (2015) Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, **11**: 457-470.
- [24] Elali, A., Rivest, S. (2013) The role of ABCB1 and ABCA1 in beta-amyloid clearance at the neurovascular unit in Alzheimer's disease. *Frontiers in Physiology*, **4**.
- [25] Hetz, C., Mollereau, B. (2014) Disturbance of endoplasmic reticulum proteostasis in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, **15**: 233-249.
- [26] Li, S.H., Yang, L., Selzer, M.E., Hu, Y. (2013) Neuronal Endoplasmic Reticulum Stress in Axon Injury and Neurodegeneration. *Annals of Neurology*, **74**: 768-777.
- [27] Yamashima, T. (2013) Reconsider Alzheimer's disease by the 'calpain-cathepsin hypothesis'-A perspective review. *Progress in Neurobiology*, **105**: 1-23.

- [28] Musiek, E.S., Holtzman, D.M. (2015) Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and 'wingmen'. *Nature Neuroscience*, **18**: 800-806.
- [29] Juhasz, G., Foldi, I., Penke, B. (2011) Systems biology of Alzheimer's disease: how diverse molecular changes result in memory impairment in AD. *Neurochem Int*, **58**: 739-750.
- [30] Beecham, G.W., Hamilton, K., Naj, A.C., Martin, E.R., Huentelman, M., Myers, A.J., Corneveaux J.J., Hardys, J., Vonsattel, J.P., Younkin, S.G., Bennett, D.A., De Jager, P.L., Larson, E.B., Crane, P.K., Kamboh, M.I., Kofler, J.K., Mash, D.C., Duque, L., Gilbertl, J.R., Gwirtsman, H., Buxbaum, J.D., Kramer, P., Dickson, D.W., Farrer, L.A., Frosch, M.P., Ghetti, B., Haines, J.L., Hyman, B.T., Kuku, W.A., Mayeux, R.P., Pericak-Vancel, M.A., Schneider, J.A., Trojanowski, J.Q., Reiman, E.M., Schellenberg, G.D., Montine, T.J. (2014) Genome-Wide Association Meta-analysis of Neuropathologic Features of Alzheimer's Disease and Related Dementias. *Plos Genetics*, **10**.
- [31] Van Cauwenberghe, C., Van Broeckhoven, C., Sleegers, K. (2015) The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med*. 2015 Aug 27. doi: 10.1038/gim.2015.117. [Epub ahead of print].
- [32] LaFerla, F.M., Green, K.N., Oddo, S. (2007) Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, **8**: 499-509.
- [33] Kivipelto, M., Helkala, E.L., Laakso, M.P., Hanninen, T., Hallikainen, M., Alhainen, K., Soininen, H., Tuomilehto, J., Nissinen, A. (2001) Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*, **322**: 1447-1451.
- [34] Snowdon, D. (2001) *Aging with Grace: What the Nun Study Teaches Us About Leading Longer, Healthier, and More Meaningful Lives*, Bantam Books, New York.
- [35] Lindsay, J., Laurin, D., Verreault, R., Hebert, R., Helliwell, B., Hill, GB., McDowell, I. (2002) Risk factors for Alzheimer's disease: A prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *American Journal of Epidemiology*, **156**: 445-453.
- [36] Fratiglioni, L., Paillard-Borg, S., Winblad, B. (2004) An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurology*, **3**: 343-353.
- [37] Fratiglioni, L. (1996) Epidemiology of Alzheimer's disease and current possibilities for prevention. *Acta Neurologica Scandinavica*, **93**: 33-40.
- [38] Aseervatham, G.S.B., Sivasudha, T., Jeyadevi, R., Ananth, D.A. (2013) Environmental factors and unhealthy lifestyle influence oxidative stress in humans-an overview. *Environmental Science and Pollution Research*, **20**: 4356-4369.
- [39] Veszélka, S., Toth, A.E., Walter, F.R., Datki, Z., Mozes, E., Fulop, L., Bozso, Z., Hellinger, E., Vastag, M., Orsolits, B., Kornyei, Z., Penke, B., Deli, MA. (2013) Docosahexaenoic acid reduces amyloid-beta induced toxicity in cells of the neurovascular unit. *J Alzheimers Dis*, **36**: 487-501.
- [40] Cox, K.H., Pipingas, A., Scholey, A.B. (2015) Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population. *J Psychopharmacol*, **29**: 642-651.
- [41] Pedersen, B.K. (2011) Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behavior and Immunity*, **25**: 811-816.

- [42] Hashimoto, Y., Niikura, T., Tajima, H., Yasukawa, T., Sudo, H., Ito, Y., Kita, Y., Kawasumi, M., Kouyama, K., Doyu, M., Sobue, G., Koide, T., Tsuji, S., Lang, J., Kurokawa, K., Nishimoto, I. (2001) A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimer's disease genes and A beta (vol 98, pg 6336, 2001). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **98**: 12854-12854.
- [43] Yen, K., Lee, C., Mehta, H., Cohen, P. (2013) The emerging role of the mitochondrial-derived peptide humanin in stress resistance. *Journal of Molecular Endocrinology*, **50**: R11-R19.
- [44] Gong, Z., Tas, E., Muzumdar, R. (2014) Humanin and age-related diseases: a new link? *Front Endocrinol (Lausanne)*, **5**: 210.
- [45] Zhai, D.Y., Luciano, F., Zhu, X.W., Guo, B., Satterthwait, A.C., Reed, J.C. (2005) Humanin binds and nullifies bid activity by blocking its activation of Bax and Bak. *Journal of Biological Chemistry*, **280**: 15815-15824.
- [46] Lee, C., Zeng, J., Drew, B.G., Sallam, T., Martin-Montalvo, A., Wan, J.X., Kim, S.J., Mehta, H., Hevener, A.L., de Cabo, R., Cohen, P. (2015) The Mitochondrial-Derived Peptide MOTS-c Promotes Metabolic Homeostasis and Reduces Obesity and Insulin Resistance. *Cell Metabolism*, **21**: 443-454.
- [47] Bostrom, P., Wu, J., Jedrychowski, M.P., Korde, A., Ye, L., Lo, J.C., Rasbach, K.A., Bostrom, E.A., Choi, J.H., Long, J.Z., Kajimura, S., Zingaretti, M.C., Vind, B.F., Tu, H., Cinti, S., Hojlund, K., Gygi, S.P., Spiegelman, B.M. (2012) A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, **481**: 463-U472.
- [48] Rana, K.S., Arif, M., Hill, E.J., Aldred, S., Nagel, D.A., Nevill, A., Randeva, H.S., Bailey, C.J., Bellary, S., Brown, J.E. (2014) Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults. *Age*, **36**: 995-1001.
- [49] Okutsu, M., Call, J.A., Lira, V.A., Zhang, M., Donet, J.A., French, B.A., Martin, K.S., Peirce-Cottler, S.M., Rembold, C.M., Annex, B.H., Yan, Z. (2014) Extracellular Superoxide Dismutase Ameliorates Skeletal Muscle Abnormalities, Cachexia, and Exercise Intolerance in Mice with Congestive Heart Failure. *Circulation-Heart Failure*, **7**: 519-30.



Penke Botond 1942-ben született, Beregszászon. 1965-ben végzett biológia-kémia szakos tanárként az ELTE-n. Pályafutását a szegedi József Attila Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékén kezdte, majd 1977-től a Szegedi Orvostudományi Egyetem Orvosi Vegytani Intézetének docense. 1990-ben itt kapott egyetemi tanári megbízást. Magyarországi állásai mellett 1988–1989-ben a göttingeni Max Planck Kísérleti Orvostudományi Intézet, illetve több alkalommal a San Diego-i Salk Intézet vendégprofesszora volt. 1976-ban védte meg a kémiai tudomány kandidátusi, 1989-ben akadémiai doktori értekezését. Az MTA Szerves és Biomolekuláris Kémiai Bizottságának tagja. 2001-ben megválasztották az MTA levelező, 2007-ben pedig rendes tagjává. Akadémiai tisztségein túl a Magyar Peptidkémiai Társaság, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Magyar Kémikusok Egyesülete tagja, emellett az Európai és az Amerikai Peptid Társaság is felvette tagjai sorába. A *Journal of Peptide Science* és a *Current Protein and Peptide Science* című tudományos folyóiratok szerkesztőbizottsági tagja. 2012-től a Szegedi Tudományegyetem Orvosi Vegytani Intézetének professor emeritusa.



Fülöp Livia 1975. június 21-én született Mezőhegyesen. Gimnáziumi tanulmányait Szegeden, a Radnóti Miklós Kísérleti Gimnázium kémia tagozatán végezte. 1999-ben végzett a József Attila Tudományegyetem okleveles vegyész szakán summa cum laude minősítéssel. Doktori munkáját az SZTE Orvosi Vegytani Intézetében készítette el, doktori értekezését 2005-ben védte meg. Ugyanezen évtől az Intézet tanársegédjének nevezték ki. 2012-ben habilitált az SZTE ÁOK-n. 2014 óta docensként oktatja a magyar

és német nyelvű orvostanhallgatókat orvosi kémia tárgyból. Ugyanezen év októberétől az Intézetben belül működő Neurodegeneratív Betegségek Kutatócsoport vezetője. Tagja az MTA Biomolekuláris Kémia Alosztály Peptidkémiai Munkabizottságának és az MBKE-nek.